doi 10.3969/j.issn.1673-4254.2015.04.31 J South Med Univ, 2015, 35(4): 610-614

临床研究

血清铁降低对急性ST段抬高心肌梗死患者院内泵功能衰竭的预测价值

叶 刚[1],刘 丽[2],余 健[1],甘 峰[3],韦宏成[1]

[1]暨南大学附属第一医院内科,广东 广州 510632;[2]暨南大学附属第一医院校门诊部,广东 广州 510632;[3]中山大学化学与化学工程学院,广东 广州 510275

摘要:目的 探讨血清铁水平降低对急性ST段抬高心肌梗死患者发生院内急性心力衰竭的预测价值。**方法** 对287名急性ST段抬高心肌梗死(STEMI)患者资料进行回顾性分析,按整个队列血清铁水平的四分位数将患者分为4组,比较不同血清铁水平组的院内急性心衰发病率;分析血清铁水平与Hb、BNP、cTnI、hsCRP水平等参数间的关系;比较血清铁水平、BNP、cTnI和hsCRP等生物标志物与住院期间急性心衰、心源性休克发病率和死亡率等不良后果的关系。**结果** 全部287名STEMI患者的入院平均血清铁水平是10.20 μmol/L (6.90,14.40 μmol/L),血清铁水平的四分位数:Q_1≤6.90 μmol/L,Q_2 6.91~10.19 μmol/L,Q_3 10.20~14.39 μmol/L,Q_4≥14.40 μmol/L。从Q_1到Q_4组,院内急性心力衰竭发病率分别是Q_1 79.5%,Q_2 64.3%,Q_3 50.0%和Q_4 45.9%($P<0.001$);单变量Logistic回归分析结果显示血清铁水平低于8.95 μmol/L组患者发生院内急性心衰的危险度(OR)是血清铁高于8.95 μmol/L组的近3倍(OR 3.358,95% CI 1.791-6.294,$P<0.001$),多变量Logistic回归分析结果显示OR 2.316 (95%CI 1.205-4.453,$P=0.012$)。**结论** 血清铁水平降低是STEMI患者院内急性心力衰竭的独立危险因素。

关键词:急性心力衰竭;血清铁;缺铁;急性心肌梗死

Predictive value of serum iron level for in-hospital acute heart failure after acute ST-elevated myocardial infarction

YE Gang[1], LIU Li[2], YU Jian[1], GAN Feng[3], WEI Hongcheng[1]

[1]Department of Internal Medicine, [2]Outpatient Department, First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou 510632, China; [3]School of Chemistry and Chemical Engineering, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510275,China

Abstract: Objective To evaluate the predictive value of serum iron level for in-hospital acute heart failure (AHF) after acute ST-elevated myocardial infarction (STEMI). **Methods** This retrospective study involved 287 patients with STEMI stratified by quartiles of admission serum iron concentration. The incidence of AHF was assessed by serum iron quartiles. We evaluated the association of serum iron levels with B-type natriuretic peptide (BNP), cardiac troponin I (cTnI), and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) levels on admission, and analyzed the correlation of serum iron levels with in-hospital AHF, death, and duration of hospital stay. **Results** The average serum iron level on admission of the 287 STEMI patients was 10.20 μmol/L (6.90-14.40 μmol/L), and the quartiles (Q) of serum iron levels were ≤6.90 μmol/L (Q_1), 6.91-10.19 μmol/L (Q_2), 10.20-14.39 μmol/L (Q_3), and ≥14.40 μmol/L (Q_4). The incidences of in-hospital AHF from Q_1 to Q_4 were 79.5%, 64.3%, 50.0% and 45.9%, respectively ($P<0.001$). Univariate logistic regression analysis showed that low admission serum iron level (Q_1) was an independent predictor for in-hospital AHF (OR=3.358, 95% CI 1.791- 6.294, $P<0.001$), and multivariate logistic regression analysis showed a similar result (OR=2.316, 95%CI 1.205-4.453, $P=0.012$). **Conclusion** A lower admission serum iron level is an independent predictor of AHF in STEMI patients during hospitalization.

Key words: acute heart failure; serum iron; iron deficiency; acute myocardial infarction

近年来,缺铁和慢性充血性心衰(Chronic congestive heart failure, CHF)的关系日益受到学者的关注[1-2]。Cowie等[3]报道,在CHF患者中,血清铁降低的发生率为37%±4%。近期,有学者观察到急性心力衰竭(acute heart failure, AHF)患者的血清铁水平降低与患者12个月死亡率等不良预后相关[4]。但国内外尚未见到血清铁水平与急性心肌梗死患者发生院内急性心力衰竭的相关研究报道。为此,本文对287例急性ST段抬高心肌梗死(ST-elevation myocardial infarction, STEMI)患者资料进行回顾性分析,以探讨急性ST段抬高心肌梗死(STEMI)患者入院血清铁水平与发生院内

收稿日期:2014-11-22

基金项目:广东省科技计划项目(2013B022000075);广东省中医药局建设中医药强省科研课题(20131152)

作者简介:叶 刚,博士,主治医师,E-mail: dr.yegang@qq.com

通信作者:韦宏成,副教授,E-mail: twhch@jnu.edu.cn

急性心力衰竭的关系。

1 方法

1.1 研究对象

以2011年1月~2014年10月收入我院的287名STEMI患者为研究对象。STEMI的诊断符合WHO的诊断标准[5]:①典型胸痛持续30 min以上;②至少2个相邻导联的ST段抬高至少1 mm(V1-V3导联至少2 mm);③肌酸激酶同工酶(CK-MB)升高至少达到正常范围的2倍以上,至少符合其中的两条标准方可诊断为STEMI。排除非ST段抬高性心肌梗死,再发心肌梗死,既往有慢性心衰病史,以及患有影响铁代谢的疾病,包括肿瘤、慢性肾功能衰竭、慢性肠道疾病、乙肝、风湿性疾病、帕金森氏病和结核等感染性疾病的患者[6]。

1.2 采集资料

分别从暨南大学第一附属医院检验结果查询平台Laboman系统和华海临床医生工作台下载实验室检查数据和病史资料,然后采用Perl语言编程读取患者分类数据。采集的资料包括患者年龄,性别,病史和出院诊断等一般情况;血红蛋白(Hb)、血清铁取入院次日清晨(24 h内)空腹采血检测值为有效数据,BNP、hsCRP、cTnI取入院24 h的峰值为有效数据(以上指标均是我院临床检验室按标准实验方法测定)。脑钠肽(B-type natriuretic peptide, BNP)采用德国西门子ADVIA Centaur®XP全自动免疫分析系统及相关配套试剂;肌钙蛋白I(cardiac troponin I, cTnI)和CK-MB采用免疫荧光法试剂法,用加拿大锐普荧光定量测定仪及相关配套试剂测定,超敏C反应蛋白(highsensitivity C-reactive protein, hsCRP)采用比浊法,血清铁(serum iron, Fe)采用德国罗氏诊断有限公司比色法铁检测试剂盒,均采用日立7600全自动生化分析仪检测。心脏超声左室舒张末内径(LVEDd),左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)和A/E采集自入院48h内完成的超声心动图结果。

1.3 定义

急性心肌梗死患者泵功能分级按Killip分级[6],Ⅰ级无心衰,Ⅱ级为轻度心衰,Ⅲ级为急性肺水肿,Ⅳ级有心源性休克。参照文献[5],患者出院诊断的Killip分级≥Ⅱ级,视为并发院内急性心功能衰竭。血清铁降低按我国诊断标准,血清铁水平<8.95 μmol/L为血清铁降低[7];贫血按照我国的诊断标准:男性Hb<120 g/L,女性Hb<110 g/L定义为伴有贫血[7]。

1.4 统计学处理

所有资料先做正态分布检验,符合正态分布的计量资料(年龄,血红蛋白等)以均数±标准差表示,不符合正态分布的(Fe,BNP,cTnI,hsCRP等)以中位数(25 th,75th)形式表示,分类变量以百分数表示;参照文献[5]以cTnI>1.5 μg/L,hsCRP>5 mg/L,BNP>400 pg/ml作为分组的界限。分别用t检验或Mann-Whitney U-test(两个独立样本非参检验)进行符合或不符合正态分布的两组间均数的比较;分类变量(计数资料)用卡方分析进行多个构成比的比较,不符合正态分布的连续变量采用非参数法Kruskal-wadalls检验进行多个组间均数的比较;采用Logistic回归分析筛选院内急性心衰的独立危险因素。所有数据采用SPSS 17.0统计软件处理,$P<0.05$表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者的一般临床资料

入选的287名急性ST段抬高型心肌梗死患者,男性228名(79.4%),女性59名(20.6%),年龄为61.8±12.8岁(23~89岁)。入院血清铁水平为10.20 μmol/L(6.90,14.40 μmol/L),38.7%患者血清铁水平降低(<8.95 μmol/L)。入院BNP水平为337.30 pg/ml(93.70,799.40 pg/ml);cTnI为13.36 μg/L(3.43,30.00 μg/L),hs-CRP为10.30 mg/L(3.70,29.90 mg/L)。

2.2 按血清铁水平分组患者的临床资料

我们按血清铁水平8.95 μmol/L将患者分为两组(FE<8.95 μmol/L组)和(FE≥8.95μmol/L组),两组患者的BNP分别为635.0 pg/ml(189.9, 1568.7 pg/ml)和241.9(74.6,796.6 pg/ml),hsCRP水平分别为25.4 mg/L(9.4,75.7 mg/L)和6.3 mg/L(2.6,14.3 mg/L),两项指标的组间差异均有统计学意义($P<0.001$, $P<0.001$)。TnI水平、前壁心肌梗死率、LVEF(%)等的组间差异均无统计学意义(表1)。

2.3 STEMI患者发生院内急性心力衰竭的危险因素

单变量logistic回归分析的结果显示,血清铁(<8.95 μmol/L)是发生院内泵功能衰竭是一个很强的危险因素(OR 3.358,95% CI 1.791-6.294),BNP(>400 pg/ml)结果为(OR 7.882,95% CI 4.188-14.832),年龄>65岁(OR 3.190,95% CI 1.916-5.309)。其他的因素如性别、高血压、糖尿病史、前壁心肌梗死、入院cTnI水平(>1.5 μg/L),hsCRP(>5 μg/L),LVEF(<40%)的结果详见表2。排除单变量logistic回归分析$P>0.10$的变量,将单变量分析中$P<0.10$的所有变量引入进行多变量分析,结果显示血清铁(<8.95 μmol/L),BNP(>400 pg/ml)和年龄>65岁是STEMI患者发生院内泵功能衰竭的独立危险因素。而性别、高血压、糖尿病史、前壁心肌梗死、入院cTnI水平(>1.5 μg/L),hsCRP(>5 μg/L),LVEF(<40%)均不是STEMI患者住院期间发生泵功能衰竭的独立危险因素。

2.3 血清铁等血清标志物与院内不良结果关系的比较

表1 按血清铁水平分组患者的临床资料

Tab.1 Patient characteristics in subgroups stratified by serum iron (Fe) level

Parameters	Total (*n*=287)	Fe<8.95 μmol/L (*n*=111)	Fe≥8.95 μmol/L (*n*=176)	$t/X^2/Z$	*P*
Age (year)	61.8±12.8	63.8±12.7	60.4±12.8	0.020	0.960
Gender (Male%)	228(79.4)	81(73.0)	147(83.5)	4.639	0.031
Anterior infarction (%)	118(41.1)	50(45.0)	68(38.6)	1.155	0.283
PCI %	254(88.5)	95(85.6)	159(90.3)	1.513	0.219
Hb (g/L)	125.3±15.6	122.7±21.0	132.2±17.7	4.890	0.028
BNP(pg/ml, median, 25th, 75th)*	337.3 (93.7, 799.4)	635.0(189.9, 1568.7)	241.9(74.6, 796.6)	-4.713	<0.001
hsCRP(mg/L, median, 25th, 75th)*	10.3 (3.7, 29.9)	25.4 (9.4, 75.7)	6.3 (2.6, 14.3)	-7.351	<0.001
TnI(ug/L, median, 25th, 75th)*	13.4 (3.4, 30.0)	13.5 (4.0, 29.1)	12.3 (2.8, 31.8)	-0.307	0.759
LVEF(%)	53.8±10.8	55.8±10.4	50.4±10.9	1.740	0.189
LVEDd (mm)	47.8±2.9	48.5±3.6	46.7±6.5	0.564	0.454
A/E	1.2±0.5	1.3±0.5	1.1±0.5	0.356	0.553

Group means for variables as BNP, hsCRP and TnI with non-normal distribution were compared using the Mann-Whitney U-test.

表2 急性ST段抬高心肌梗死患者住院期间急性心力衰竭的危险因素

Tab.2 Univariate and multivariate analysis for predictors of in-hospital heart failure in patients with STEMI

	Univariate analysis			Multivariate analysis*		
	B	OR(95% CI)	*P*	B	OR (95% CI)	*P*
Age(>65yrs)	1.160	3.190 (1.916 - 5.309)	<0.001	0.902	2.463(1.304- 4.654)	0.005
Gender(male)	-0.939	0.391 (0.203 -0.753)	0.005	-0.480	0.619(0.246-1.553)	0.306
Anterior infarction	0.442	1.556 (0.956 - 2.533)	0.075	0.604	1.829 (0.990-3.379)	0.054
Hypertension	0.310	1.364 (0.759 - 2.450)	0.299	-	-	-
Diabetes	0.010	1.011 (0.533 - 1.915)	0.974	-	-	-
Fe(<8.95 μmol/L)	1.211	3.358 (1.791 - 6.294)	<0.001	0.840	2.316(1.205- 4.453)	0.012
BNP(>400 pg/ml)	2.065	7.882 (4.188 -14.832)	<0.001	1.637	5.141(2.468-10.711)	<0.001
hsCRP(>5 ug/L)	0.801	2.227 (1.343- 3.693)	0.002	0.114	1.121(0.579-2.172)	0.734
cTnI (>1.5 μg/L)	0.206	1.228 (0.607 – 2.484)	0.567	-	-	-
Hb (<110 g/L)	0.612	1.845 (0.939- 3.626)	0.076	-0.134	0.875(0.356-2.152)	0.771
LVEF(<40%)	1.487	4.423 (1.463 -13.370)	0.008	0.781	2.185(0.636-7.500)	0.214

All variables showing a significance level of <0.10 in univariate analysis were included in the multivariate logistic regression analysis model, and the variables were excluded when *P*≥0.10 in univariate analysis.

为比较血清铁和BNP,TnI, hsCRP对住院期间急性心衰发病率、心源性休克、死亡率和住院天数等不良后果的预测价值，分别将BNP, cTnI, hsCRP和Fe按四分位数分组进行分析比较（如表3所示）。将患者按血清铁水平的四分位数分为4组（Q_1≤6.90 μmol/L，Q_2 6.91~10.19 μmol/L，Q_3 10.20~14.39 μmol/L，Q_4≥14.40 μmol/L）。4个组的急性心衰发病率分别为Q_1 79.5%，Q_2 64.3%，Q_3 50.0%和Q_4 45.9%（*P*<0.001）；发生院内急性心衰患者和无院内急性心衰患者的血清铁水平分别为9.15 μmol/L（5.93，12.58 μmol/L）*vs* 12.35 μmol/L（9.10，15.25 μmol/L），两组间有显著差异（*P*<0.001）；心源性休克的发病率亦随血清铁水平的降低而有升高趋势（*P*=0.004）。随BNP、hsCRP和cTnI水平的升高，院内急性心力衰竭发病率亦呈升高趋势（*P*<0.001，*P*<0.001，*P*=0.039）；心源性休克的发病率亦随着BNP、hsCRP和cTnI水平升高而有升高趋势（*P*=0.003，*P*=0.003，*P*=0.041）。除了BNP，hsCRP、cTnI和血清铁3个指标对死亡率影响的组间差别均无统计学意义。

3 讨论

急性心力衰竭是急性心肌梗死患者的严重并发症，是导致患者院内死亡的主要原因之一。本文旨在通过研究急性心力衰竭的危险因素，初步探讨入院血清铁水平与院内急性心力衰竭的关系，及其对患者入院后危险分层和近期预后评估的潜在意义。

缺铁与心衰的关系正日益受到关注。文献报道，在慢性心衰患者中缺铁比较常见，并已经有患者通过静脉补铁治疗而心衰症状改善[8]。但在急性心衰的患者中，

表3 血清标志物与院内不良临床后果的关系

Tab.3 Association between the biomarkers on admission and in-hospital clinical outcomes (grouping by quartile scale)

	Quartile 1	Quartile 2	Quartile 3	Quartile 4	F	P
Serum iron						
Concentration(umol/L)	≤6.90(n=73)	6.91~10.19(n=70)	10.20~14.39(n=70)	≥14.40(n=74)		
Killip≥II (%)	58(79.5)	45(64.3)	35(50.0)	34(45.9)	21.039	<0.001
Cardiogenic shock (%)	17(23.3)	8(11.4)	5(7.1)	4(5.4)	13.585	0.004
Mortality (%)	5(6.8)	2(2.9)	2(2.9)	1(1.4)	3.6	0.305
Hospitalization duration(days)	40(54.8)	35(50.0)	28(40.0)	35(47.3)	3.271	0.352
BNP						
Concentration(pg/ml)	≤93.68(n=72)	93.69~337.29(n=71)	337.30~799.38(n=52)	≥799.39(n=92)		
Killip≥II (%)	21(29.2)	37(52.1)	39(75.0)	75(81.5)	52.960	<0.001
Cardiogenic shock (%)	4(5.6)	3(4.2)	11(21.2)	16(17.4)	13.699	0.003
Mortality (%)	0(0)	0(0)	3(5.8)	7(7.6)	10.623	0.014
Hospitalization duration(days)	27(37.5)	28(39.4)	23(44.2)	60(65.2)	16.486	0.001
cTnI						
Concentration (μg/L)	≤3.43(n=73)	3.44~13.35(n=71)	13.36~29.99(n=70)	≥30.00(n=73)		
Killip≥II (%)	36(49.3)	42(59.2)	41(58.6)	53(72.6)	8.379	0.039
Cardiogenic shock (%)	2(2.7)	10(14.1)	12(17.1)	10(13.7)	8.258	0.041
Mortality (%)	1(1.4)	4(5.6)	3(4.3)	2(2.7)	2.200	0.532
Hospitalization duration(days)	32(43.8)	35(49.3)	33(47.1)	38(52.1)	1.055	0.788
hsCRP						
Concentration(mg/L)	≤3.70(n=72)	3.71~10.29(n=71)	10.30~29.93(n=72)	≥29.94(n=72)		
Killip≥II (%)	33(45.8)	33(45.8)	51(70.8)	55(76.4)	24.226	<0.001
Cardiogenic shock (%)	8(11.1)	4(5.6)	5(6.9)	17(23.6)	13.877	0.003
Mortality (%)	2(2.8)	1(1.4)	2(2.8)	5(6.9)	3.704	0.295
Hospitalization duration(days)	29(40.3)	34(47.2)	32(44.4)	43(59.7)	5.944	0.114

缺铁的研究报道非常少。我们的研究首次证实，在STEMI患者，缺铁的比例高达38%，另外，我们的研究结果首次证实血清铁水平降低与STEMI患者院内急性泵功能衰竭的关系密切。发生院内急性心衰患者的血清铁水平[9.15 μmol/L(5.93，12.58 μmol/L)]比无院内急性心衰患者的血清铁水平[12.35 μmol/L(9.10，15.25 μmol/L)]明显降低(P<0.001)；血清铁水平低于8.95 μmol/L组患者发生院内急性心衰的危险度是血清铁高于8.95 μmol/L组的近3倍(OR 3.358，P<0.001)，在校正年龄等因素后，结果为(OR2.316，P=0.012)。本研究结果显示血清铁降低是STEMI患者发生院内急性泵功能衰竭的独立危险因素，不受患者LVEF和cTnI高低的影响。

为评估血清铁对STEMI患者住院期间急性心衰发病率、心源性休克，死亡率等不良后果的预测价值，分别将Fe，BNP，cTnI和hsCRP按四分位数分4组进行分析比较。因为研究已经证实急性心肌梗死患者入院BNP水平明显增高是发生急性心衰的独立危险因素，同时与院内心源性休克的发生密切相关[9]。入院hsCRP、cTnI水平也是与急性心肌梗死患者近期和远期预后密切相关[10]。按血清铁水平四分位数分组的急性心衰发病率分别为Q_1 79.5%，Q_2 64.3%，Q_3 50.0%和Q_4 45.9%(P<0.001)。心源性休克的发病率亦随血清铁水平的降低而有升高趋势(P=0.004)。本研究结果提示STEMI患者入院时的血清铁水平对患者危险分层和院内发生急性泵功能衰竭的预测具有临床意义。

心脏是高耗能器官，研究显示线粒体中铁的量与能量效能有U型关系，过量的铁和铁的耗竭均可导致线粒体的结构和功能障碍[11-12]。近年的研究还发现，缺铁导致大鼠出现心肌能量代谢异常和心室重构，最终出现心肌功能和结构障碍[4]。

综上所述，本研究首次发现入院血清铁水平的降低是STEMI患者院内急性心力衰竭的独立危险因素。目前机制尚不清楚，有待更多的临床和基础实验进一步研究，但我们的研究结果显示STEMI患者合并入院低鉄血症可能具有重要的临床意义。

参考文献:

[1] Beavers CJ, Alburikan KA, Rodgers JE, et al. Distinguishing anemia and Iron of heart failure: signal for severity of disease or unmet therapeutic need[J]. Pharmacotherapy, 2014, 34(7): 719-32.

[2] Arora NP, Ghali JK. Iron deficiency anemia in heart failure[J]. Heart Fail Rev, 2013, 18(4): 485-501.

[3] Cowie MR, Lucas R. Clinical perspective: Iron replacement therapy in chronic heart failure[J]. Int J Clin Pract, 2011, 65(6): 645-8.

[4] Jankowska EA, Kasztura M, Sokolski M, et al. Iron deficiency defined as depleted Iron stores accompanied by unmet cellular Iron requirements identifies patients at the highest risk of death after an episode of acute heart failure[J]. Eur Heart J, 2014, 35(36): 2468-76.

[5] Jeong YH, Lee SW, Lee CW, et al. Biomarkers on admission for the prediction of cardiovascular events after primary stenting in patients with ST-elevation myocardial infarction[J]. Clin Cardiol, 2008, 31(12): 572-9.

[6] Weiss G. Iron metabolism in the anemia of chronic disease[J]. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects, 2009, 1790(7): 682-93.

[7] 陆再英, 钟南山, 谢 毅, 等. 内科学[M]. 7版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 567-73.

[8] Shah R, Agarwal AK. Anemia associated with chronic heart failure: current concepts[J]. Clin Interv Aging, 2013, 8: 111-22.

[9] Mohammed AA, Januzzi JJ. Natriuretic peptides in the diagnosis and management of acute heart failure[J]. Heart Fail Clin, 2009, 5(4): 489-500.

[10] Akkus MN, Polat G, Yurtdas M, et al. Admission levels of C-reactive protein and plasminogen activator inhibitor-1 in patients with acute myocardial infarction with and without cardiogenic shock or heart failure on admission[J]. Int Heart J, 2009, 50(1): 33-45.

[11] Riegersperger M, Covic A, Goldsmith D. Allopurinol, uric acid, and oxidative stress in cardiorenal disease[J]. Int Urol Nephrol, 2011, 43(2): 441-9.

[12] Van Veldhuisen DJ, Anker SD, Ponikowski PA. Anemia and Iron deficiency in heart failure: mechanisms and therapeutic approaches[J]. Nat Rev Cardiol, 2011, 8(9): 485-93.

(编辑:吴锦雅)